

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 服部 早紀

横浜市立大学大学院医学研究科 医科学専攻 精神医学

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 田中章景

副査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 井濱容子

副査 横浜市立大学大学院医学研究科准教授 石上友章

博士の学位論文審査結果の要旨

Effects of four atypical antipsychotics on autonomic nervous system activity in schizophrenia

(非定型抗精神病薬が統合失調症患者の自律神経活動へ及ぼす影響)

序論：統合失調症患者では、心血管障害による死亡率が一般人口の2～3倍高いと報告されており (Olfson et al., 2015), その背景に、自律神経活動低下の関与が疑われている (Thayer et al., 2010). 統合失調症患者の自律神経活動異常に関しては数多くの報告があるが、その要因の一つとして当研究グループでは、抗精神病薬が悪影響を及ぼしている可能性を報告した (Iwamoto et al., 2012). 安全な薬剤選択にあたって、非定型抗精神病薬の自律神経活動への影響の違いを明らかにすることが重要と考えられるが、現時点で十分に調査されていない. そこで本研究は、非定型抗精神病薬のリスペリドン (RIS), オランザピン (OLZ), アリピプラゾール (APZ), クエチアピン (QTP) が、自律神経活動へ与える影響を比較した. さらに、同一薬剤を投与されている患者で自律神経活動の個体差を生じうる生物学的要因を検討することとし、薬剤の排泄、分布に関連するP糖蛋白のATP-binding cassette transport sub-family B member 1 (以下、ABCB1) 遺伝子多型の影響を検討した. 加えて、統合失調症患者における自律神経活動と生命予後の関連性を検討することとした.

実験材料と方法：藤沢病院, 横浜市立大学附属病院に入院中または通院中で、RIS, OLZ, APZ, QTP のいずれかを単剤で治療中の統合失調症患者を対象とした. 対象者は241名 (男性99名, 女性142名; 平均年齢 51.7 ± 15.7 歳) で、90名がRIS, 68名がOLZ, 52名がAPZ, 31名がQTP単剤で治療を受けていた. 自律神経活動は心拍変動パワースペクトル解析 (Heart Rate Variability: HRV) を用いて定量化し、各薬剤群で比較した. さらに、同意の得られた233名 (男性94名, 女性139名; 平均年齢 51.88 ± 15.49 歳) を対象とし、ABCB1遺伝子のrs1045642, rs1128503, rs2032582, rs2235048の多型を、TaqMan法により同定した. 薬剤毎に、野生型、多型キャリア群の2群で自律神経活動を比較した. また、藤沢病院に入院中の60歳から70歳の慢性期統合失調症患者59名 (平均年齢 64.85 ± 2.95 歳) を対象とし、HRVを用いて自律神経活動を定量化し、10年間での生存・死亡と自律神経活動の関連性について解析した.

結果：交感神経活動、副交感神経活動、総自律神経活動のいずれも、4群で有意差があり、QTP群で、交感神経活動、副交感神経活動が、RIS群、APZ群より有意に低下し、また、QTP群で、交感神経活動が、OLZ群よりも有意に低下していた (図1). 重回帰分析で、抗精神病薬の種類が、自律神経活動と有意に関連があった. さらに、ABCB1遺伝子のrs1045642とrs2235048は完全連鎖し、APZ群において、交感神経及び総自律神経活動が、rs1045642 Tアレル-rs2235048 Cアレル保持者で、非保持者と比較し、有意に低下していた. 一方で、RIS群、

OLZ 群, QTP 群においては, ABCB1 遺伝子多型と自律神経活動の関連はみられなかった. 重回帰分析の結果, APZ 群で, 交感神経活動, 総自律神経活動は, ABCB1 rs1045642-rs2235048 遺伝子多型と有意に関連していた. 早期死亡と自律神経活動の関連性についての調査では, 調査期間の 10 年間, 59 人中 53 人が追跡可能で, そのうち 11 名が死亡し, 平均の死亡年齢は 70.55 ± 3.45 歳であった. 死亡群で, 研究開始時の副交感神経活動, 総自律神経活動が生存群より有意に低かった. 一方で, 臨床的背景は, 生存群, 死亡群で差がなかった. ロジスティック回帰分析で, 副交感神経活動が生存, 死亡と有意に関連していた.

考察: RIS, OLZ, APZ, QTP の 4 種の非定型抗精神病薬は, 自律神経活動への影響が異なり, QTP が, 全ての自律神経活動に最も強い影響を及ぼすこと示唆された. これは, QTP の強いムスカリン受容体親和性が影響していると考えられた. また, APZ で治療中の患者において, ABCB1 遺伝子の rs1045642, rs2235048 の多型が, 交感神経活動の個体差に関連する可能性が示唆された. そして, 高齢の統合失調症患者では, 副交感神経活動低下が, 早期死亡のリスクと関連する可能性が推測された.

本研究結果は, より安全な抗精神病薬の選択にあたって, 判断の重要な指標となる可能性がある.

審査にあたり, 以上の論文要旨の説明の後に, 以下の質疑応答がなされた.

まず, 井濱副査より以下の質疑がなされた

1. 1 つ目の研究の目的と結果は?
2. 1 つ目の研究の目的は, 4 剤を比較することか, 薬の影響を示すことか, 健常者との差を比較することか, 不明瞭である. 薬の影響を明らかにするためには, 未治療の統合失調症患者や健常者のデータが必要ではないか。
3. どのように 4 種の薬剤は使い分けがされているのか. 4 剤から薬剤を選択した時点でバイアスがあるのではないか。

これらの講評, 質疑に関して以下の回答がなされた.

1. 1 つ目の研究の目的は, 臨床場面では, 4 種の薬剤の選択基準が曖昧であるが, 心血管障害などのリスクの高い人に対して, どの薬剤を選ぶべきかの判断材料を明らかにしていくことである. また, 統合失調症患者では, 心血管障害による死亡率が高いとされているが, 個々の抗精神病薬の自律神経活動への影響を明らかにすることで, 心血管障害への悪影響を軽減し, 予後の改善につなげていくことを目的としている. 結果は, クエチアピンが, 調査した 4 種類の中では自律神経活動に最も悪影響を及ぼしていた。
2. 先行研究では, 未治療群と比較し, 抗精神病薬の服薬群で自律神経活動が低下していることは報告されており, 今回は 4 剤の影響を比較することを目的としている. しかし, 薬剤の影響であることを明らかにするためには, 未治療群との比較のデータも示すことが望ましい. 我々も, 未治療群のデータを集めてはいるが, 統合失調症急性期である場

合が多く、疾患の性質上、なかなか同意が得られず、データを集めることが困難で、現在、解析に十分な数が集まっていない。今後の課題と考えている。

3. 臨床医が薬剤を選択した時点でバイアスがあった可能性は否定できず、本研究の限界点である。薬剤を無作為にランダム化して投与し調査することは、将来的な課題である。

続いて、石上副査より以下の質疑がなされた。

1. 1つ目、2つ目の研究は後方視的な研究であるため、「仮説をつくるための研究」と位置付けたプレゼンが望ましい。また、対象者の心拍変動パワースペクトル解析の測定の詳細に関して、論文だけでなく、プレゼンの中でも具体的な説明が望ましい。
2. 3つ目の研究の死亡群の中に、研究1,2でリスクの高かった対象者（クエチアピンの内服患者や、ABCB1遺伝子のrs1045642のTアレル保持者）は含まれているのか。
3. 3つ目の研究で、循環器疾患の死因が一括りで検討されているが、各疾患の死因において検討を行ってほしい。突然死においても、今後、肺血栓塞栓症と不整脈などは分けて考えられるべきである。
4. ABCB1遺伝子のrs1045642とrs2235048の2つの遺伝子が相互に関連する、とあるが、完全連鎖している2つであり、片方が機能的ということか。

これらの講評、質疑に関して以下の回答がなされた。

1. 次回からの研究、発表で生かしていきたい。
2. 1つ目、2つ目の研究と3つ目の研究では対象者が異なり、3つ目の研究では多剤内服者が多い。また、遺伝子解析ができていない。よって、死亡者の中にリスクの高かった対象者が多いか不明であり、本研究の限界点である。
3. 対象者数の数が少なく、各死因で検討できていないことは、本研究の限界点であり、今後、対象者数を増やして個々の死因ごとに調査したい。
4. rs1045642が機能に影響を及ぼしていることは明らかとされている。今回、rs1045642と完全連鎖していたrs2235048の機能については、報告が乏しく不明瞭であるが、P糖蛋白の立体構造に影響を及ぼすとされている。

田中主査より、以下の質疑がなされた。

1. 統合失調症の病気自体の自律神経活動への影響を知りたいところであるが、未服薬者のデータがないと、統合失調症自体の自律神経活動への影響を検討できないのではないのか。統合失調症患者の病気そのものが、病理学的な自律神経系の変化を生じることは指摘されているのか。自律神経変性が明らかに起きる病気とは異なり、自律神経の障害の程度は軽いのではないのか。よって、本研究で自律神経機能の低下していた群が、心血管障害のリスクが高いとは言い切れないのではないのか。
2. 一般的には心血管障害を起こす人は、副交感神経活動が低下し、交感神経活動は上昇するのではないのか。

3. ABCB1 遺伝子の機能は、精神科領域以外の薬剤の代謝にも関わっているのか。
4. 抗精神病薬以外の精神科薬剤（抗パーキンソン薬や抗不安薬）が自律神経活動に影響を及ぼしている可能性はないのか。
5. L/H 比は検討しなかったのか。
6. クエチアピンのムスカリン受容体親和性の高さが副交感神経活動へ影響を及ぼすことは理解できるが、交感神経活動へにはどのようなメカニズムで関わるのか。
7. 本研究の申請者の貢献度はどの程度か。

これらの講評、質疑に関して以下の回答がなされた。

1. 統合失調症そのものの自律神経活動への影響は検討できていない。未服薬患者でのデータを集めていくことは、疾患の特性上の難しさがあるが、今後の課題である。知る限りにおいて、統合失調症による自律神経系の病理学的な変化の報告はない。今回の研究で自律神経活動が低下していた群が、実際に心血管障害を生じやすいのかは明らかにできておらず、今後、長期的にフォローアップした研究が必要である。
2. 統合失調症患者では、副交感神経活動、交感神経活動が、ともに低下すると考えられる。交感、副交感神経、両方の自律神経活動が低下することがどのように心血管障害や突然死と関わっていくか、そのメカニズムはまだ不明であり、今後の研究課題と考えている。
3. ABCB1 遺伝子の機能は、抗がん剤や免疫抑制剤の代謝排泄にも関わり、それらの領域でも大きな影響を与えるとされている。
4. 先行研究では、抗パーキンソン薬や抗不安薬の明らかな影響が指摘されているが、本研究では明らかな影響はみられなかった。これらの薬剤の影響を重回帰分析で検討しても、抗精神病薬の種類は影響を及ぼしていた。
5. L/H 比も調査したが、本研究では有意差はなかった。
6. 交感神経活動は節前線維、自律神経節、節後線維からなるが、節前線維の神経伝達と自律神経節の神経伝達は、コリン作動性シナプスであり、また、ムスカリン受容体はシナプス前部のコリン作動性神経終末に存在している。よって、ムスカリン受容体が交感神経へも影響を及ぼすと考えられる。
7. 対象患者のリクルート、精神症状の評価やデータ収集、遺伝子の抽出、Taqman 法による実験、解析は全て自分で行った。

学位論文の内容は、今後の精神医学の発展に寄与するものであり、以上の質疑に対する応答も的確に行われた。学位論文における本人の貢献度も高いと評価され、医学博士号の授与に相応しいと判定された。